

ВИЯВЛЕННЯ НЕМОВЛЯТ З ХОЛЕСТАТИЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ – СУЧАСНІ ПІДХОДИ

Т. К. Мавропуло

Актуальність проблеми

Згідно визначення Клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених» (наказ МОЗ N 255 від 27.04.2006) пролонгована (затяжна) жовтяниця визначається після 14 дня життя у доношеного новонародженого та після 21 дня життя у недоношеної дитини. 20–30% новонароджених дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, до віку 1 місяця можуть мати жовтяничне забарвлення шкіри. Але необхідно мати на увазі низку патологічних причин пролонгованої жовтяниці, включаючи гемолиз, сепсис, гіпотиреоз, муковісцидоз, метаболічні захворювання, захворювання печінки (вроджені гепатити або біліарну атрезію). Особливо важливою є своєчасна діагностика біліарної атрезії, оскільки при цій патології своєчасно проведене оперативне втручання (протягом 6–8 тижнів життя) має вирішальне значення для

прогнозу. Але початок цього захворювання часто маскується проявами фізіологічної жовтяниці. Аномалії жовчних шляхів викликають холестатичну жовтяницю з кон'югованою (прямою) гіпербілірубінемією, на відміну від фізіологічної жовтяниці та інших патологічних причин, які призводять до переважно некон'югованій гіпербілірубінемії [1–5].

Холестатична жовтяниця у дітей першого року життя є потенційно серйозною проблемою, яка вказує на гепатобіліарну дисфункцію. Стійкий холестаз у немовляти повинен вважатись патологічним і є необхідною є ідентифікація його причин, особливо виключення біліарної атрезії [6].

В 2017 році було опубліковано керівництво з виявлення холестатичної жовтяниці у немовлят (спільні рекомендації Північноамериканського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології і нутриціології (NASPGHN) і Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології і нутриціології (ESPGHN) [6].

Частота та етіологія холестазу

Частота холестатичної жовтяниці становить приблизно 1 на 2500 немовлят. Причини неонатального холестазу можуть бути різноманітними і включають [6]:

- **мультисистемні порушення:** синдром Алажилля, ARC-синдром (артрогрипоз, ренальна дисфункція, холестаз), вроджені порушення глікозилювання, кістозний фіброз, мітохондріальні розлади, синдром неонатального іхтіозу – склерозуючого холангіту, пангіпотутаризм, трисомія 21;
- **позапечінкові аномалії біліарного тракту:** біліарна атрезія, цисти холедоха, холедохолітаз, вроджена перфорація загального жовчного протоку, неонатальний склерозуючий холангіт;
- **гепатоцелюлярну патологію:** дефіцит альфа-1-антитрипсину, дефекти синтезу жовчних кислот, порушення кон'югації жовчних кислот, прогресуючий сімейний інтрагепатич-

Табл. 1. Порогові рівні прямого білірубіну

Джерело інформації	Пороговий рівень прямого білірубіну
NICE NCC-WCH Guideline Development Group. Neonatal Jaundice – NICE Guideline. R. Coll. Obstet. Gynaecol 2010:457–75. [9]	При тривалій жовтяниці пороговим рівнем прямого білірубіну, який потребує обстеження дитини на предмет холестазу, є рівень >25 мкмоль/л
NASPGHN, ESPGHN Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):154-168. [6]	Подальше обстеження немовляти рекомендується при рівні прямого білірубіну крові >1,0 мг/дл (17,2 мкмоль/л).
Hodgson J. M., van Someren V.H., Smith C., Goyale A. Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. BMJ Paediatr Open. 2018; 2(1): e000202. [1]	Абсолютне значення рівня прямого білірубіну є більш корисним для клінічної інтерпретації, ніж співвідношення рівнів прямого і загального білірубіну. Рівень прямого білірубіну >25 мкмоль/л (або навіть більш строгі критерії) становить собою показання для подальшого обстеження дитини. Представлені дані ретроспективного когортного аналізу рівнів білірубіну 420 новонароджених у віці 10–70 днів та дані наступного спостереження. Показник 95-го центиля для рівня прямого білірубіну був стабільним (~25 мкмоль/л). Свідчення рівнів загального та прямого білірубіну було мінливим (рівень 95-го центиля >30%)

Табл. 2. Початкова оцінка стану дитини при підозрі на холестаз

Рекомендації NASPGHN, ESPGHN	Клінічний протокол «Жовтяниця новонароджених»
Будь-яку дитину, яка вигодовується сумішшю і має ознаки гіпербілірубінемії після 2 тижнів життя, слід оцінювати на предмет холестазу за допомогою виміру загального та кон'югованого (прямого) сироваткового білірубіну (рівень доказовості 1A). Залежно від місцевих практик огляду дітей після народження, цей вік може становити 3 тижні	Жовтяниця залишається більше 14 днів у доношених та більше 21 дня у недоношених без чіткої тенденції до зниження, або жовтяниця з'явилася після 7-го дня
Слід завжди визначати фракції білірубіну сироватки крові: некон'югований (непрямий) або кон'югований (прямий) білірубін (рівень доказовості 1A).	Визначити загальний білірубін сироватки та його фракції, при збільшенні печінки визначити АЛТ та АСТ, провести контроль ваги новонародженого, оцінити адекватність грудного вигодовування, забезпечити подальше обстеження для виявлення неонатальної жовтяниці
Кон'югована (пряма) гіпербілірубінемія ($>1,0$ мг/дл, 17 ммоль/л) вважається патологічною (рівень доказовості 1A).	Негайна госпіталізація новонародженого в наступних випадках: погіршення стану дитини, загальний білірубін сироватки більше 200 ммоль/л, фракція прямого білірубіну більше 34 ммоль/л (більше 20% від рівня загального білірубіну сироватки крові), збільшення печінки або селезінки, наявність темної сечі та/або знебарвленого стільця (див. табл. 4)
Частота жовтяниці у віці 2 тиж. становить $2,4\text{--}15\%$ новонароджених, тож обстеження виявить холестаз у невеликій кількості дітей. Тож за відсутності «маркерів патології» чи «червоних прапорців» можна діяти наступним чином. Якщо двотижневий малюк знаходиться на грудному вигодовуванні, має нормальний стан, у нього відсутні патологічні дані анамнезу і патологічні симптоми фізикального обстеження (не відзначались потемніння сечі або ахолічний кал), слід оглянути дитину протягом наступного тижня (відповідно до місцевої практики). Якщо жовтяниця зберігається після 3-го тижня життя, рекомендована лабораторна оцінка. Фактичний вік немовляти, при якому проводиться лабораторне визначення білірубіну, практично визначається клінічним статусом дитини у контексті прийнятої місцевої практики	У новонароджених, які знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, жовтяниця може мати два піки підвищення білірубіну (між 4–5 та 14–15 днями). У таких випадках спостерігається сповільнене зменшення інтенсивності жовтяничного забарвлення шкіри, і жовтяниця може залишатися до 12 тижня життя дитини. Дана жовтяниця діагностується методом виключення у здорових доношених дітей при відсутності порушень загального стану

ний холестаз (тип 1, тип 2, тип 3), мутації білка щільних контактів, транзиторий неонатальний холестаз (неонатальний гепатит);

- **вроджені порушення метаболізму:** дефекти циклу сечовини (недостатність цитрину, дефіцит орнітин-транс-карбамілази), порушення метаболізму ліпідів (хвороба Німана-Піка тип С, дефіцит лізосомальної кислоти ліпази), галактоземія, тирозинемія 1 типу.

Недоношеність та парентеральне харчування також є чинниками ризику розвитку холестазу. Холестаз частіше зустрічається у недоношених дітей. Холестаз, асоційований з парентеральним харчуванням (інфузією ліпідів), діагностується приблизно у $1/5$ новонароджених, які знаходились на парентеральному харчуванні протягом більше 2 тижнів.

Частота розвитку холестазу при більш тривалому парентеральному харчуванні і синдромі кишкової недостатності є ще вищою (ця проблема стала причиною розгляд питання про безпеку використання препаратів ліпідів на основі соєвої олії). Але

незважаючи на вищевказане, захворюваність на біліарну атрезію чи генетичні форми холестазу однакова як у недоношених, так і у доношених немовлят; тож, як вважають, недоношені діти потребують такого ж діагностичного підходу до холестазу, як і доношені [6–8].

Згідно статистичних даних, найбільш частими причинами саме холестатичної жовтяниці в перші місяці життя є атрезія жовчовивідних шляхів ($25\text{--}40\%$), різноманітні моногенні захворювання (25%), багатofакторні причини (наприклад, холестаз, асоційований з парентеральним харчуванням).

Частота діагнозу «ідіопатичний гепатит новонароджених», як причина неонатального холестазу, протягом останніх років знижується одночасно з досягненнями сучасної діагностики та використанням технологій вивчення спадкових холестатичних захворювань та асоційованих з ними дефектних білків та відповідних за їх синтез генів [6–7].

Визначення холестазу

Холестаз – порушення утворення жовчі або її відтоку, що призводить до за-

тримки в печінці речовин, які звичайно виводяться з жовчю та елімінуються в кишечнику.

Холестаз за походженням можна розділити на патологію жовчних протоків (обструкція позапечінкових або внутрішньопечінкових жовчних протоків) або гепатоцелюлярні порушення (дефект мембранного транспорту, ембріогенезу чи метаболічні дисфункції). Холестаз діагностується шляхом визначення у сироватці крові підвищеної концентрації кон'югованого (прямого) білірубіну та жовчних кислот, як ознаки гепатобіліарної дисфункції.

Існують різні дані щодо порогового рівня прямого білірубіну (табл. 1).

Первинна оцінка дитини

Жовтяниця клінічно виявляється при рівні загального білірубіну сироватки крові вище $2,5\text{--}3,0$ мг/дл ($42\text{--}51$ ммоль/л). Візуальне визначення рівнів білірубіну є проблематичним. Кілька досліджень підтверджують нездатність навіть досвідчених лікарів точно при клінічному огляді оціни-

Табл. 3. Обстеження дитини з підозрою на холестаз (маркери патології)

(за Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):154-168.)

Сімейний анамнез

- Кровна спорідненість – підвищений ризик аутосомно-рецесивних розладів.
- Неонатальний холестаз у батьків або братів і сестер – генетична патологія, яка викликає неонатальний холестаз (муковісцидоз, дефіцит α -1-антитрипсину, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз, синдром Алажиля).
- Втрата плода чи рання смерть дитини в анамнезі – гестаційна аллоїмунна хвороба печінки.
- Сфероцитоз та інші гемолітичні захворювання – посилюють пряму гіпербілірубінемію

Пренатальний анамнез

- Допологові результати УЗД – наявність цисти холедоха, жовчнокам'яної хвороби, аномалії кишечника).
- Холестаз вагітної – може спостерігатися у гетерозигот з мутаціями гена прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу; при мітохондріальних розладах.
- Гостра жирова дистрофія печінки вагітної – недостатність довголанцюгової 3-гідроксіацил-коензим А дегідрогенази (LCHAD) у новонароджених.
- Материнські інфекції – TORCH-інфекції

Неонатальний анамнез, перші місяці життя

- Гестаційний вік – недоношеність як фактор ризику.
- Замалі для гестаційного віку – підвищений ризик неонатального холестазу, вроджених інфекцій.
- Аллоїмунний гемоліз, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, водянка плода – підвищений ризик неонатального холестазу. Неонатальна інфекція – інфекція сечовивідних шляхів, холестаз, пов'язаний з сепсисом, ЦМВ, ВІЛ, сифілісом, тощо.
- Інші захворювання – пангіпопітуїтаризм, галактоземія, дефекти окислення жирних кислот, муковісцидоз.
- Джерело харчування (грудне молоко, суміш, парентеральне харчування), галактоземія, спадкова непереносимість фруктози, захворювання печінки асоційоване з парентеральним харчуванням.
- Ріст – генетичні та метаболічні захворювання.
- Зір – септо-оптична дисплазія.
- Слух – прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз.
- Блювота – метаболічні захворювання, непрохідність кишечника та пілоростеноз.
- Стілець – закрп (кістозний фіброз, пангіпопітуїтаризм); діарея (інфекція, метаболічна хвороба).
- Колір калу – ахолічний: холестаз, біліарна обструкція.
- Характеристика сечі (запах і колір): метаболічна хвороба, темна сеча при кон'югованій гіпербілірубінемії.
- Кровотеча – коагулопатія, дефіцит вітаміну К.
- Поведінка (дратівливість, млявість) – метаболічна хвороба або сепсис, пангіпопітуїтаризм.
- Хірургічна патологія – некротичний ентероколіт, атрезія кишечника

Клінічне обстеження дитини з неонатальним холестазом

- Оцінка загального стану здоров'я – порушення стану може визначатись інфекцією або метаболічними порушеннями (у дітей з біліарною атрезією, як правило, це добре проявляється).
- Загальний вигляд – ознаки дизморфогенезу.
- Дослідження зору, слуху (вроджена інфекція, септо-оптична дисплазія, катаракта, хвороби накопичення).
- Вроджені інфекції, мітохондріальна патологія, сімейний внутрішньопечінковий холестаз (тип 1, тип 2, тип 3), мутації білка щільних контактів 2.
- Обстеження серцево-судинної системи (шум, ознаки серцевої недостатності) – вроджені вади серця при синдромі Алажиля.
- Огляд черевної порожнини – наявність асцити; вени на черевній стінці, розмір та консистенція печінки, розмір селезінки та консистенція (спленомегалія при біліарній атрезії з'являється після першого місяця життя, і якщо вона присутня у віці 2–4 тижнів, це має вказувати на інші захворювання), утворення черевної порожнини, що пальпуються, пупкова грижа.
- Дослідження калу (лікар повинен докласти всіх зусиль, щоб побачити колір калу) – ахолічний або гіпопигментований кал свідчать про холестаз або біліарну обструкцію.
- Неврологічне обстеження – оцінка активності та м'язового тону

ти рівень загального вмісту білірубіну чи співвідношення його фракцій в сироватці крові у дитини [6, 10, 11].

Найважливіший початковий крок у оцінюванні жовтяниці немовляти – вимірювання загального білірубіну сироватки та прямого (або кон'югованого) білірубіну. Початкова оцінка стану дитини при підозрі на холестаз, згідно рекомендацій NASPGHN, ESPGHN [6], показана у табл. 2.

Оцінка анамнезу

Обов'язковим є отримання детально-го пре- та постнатального анамнезу, відомостей про неонатальний скринінг

та призначення ліків, включаючи вітамін К, особливості годування, інформацію про терміни відходження меконію, про початок жовтяниці, зміни кольору калу та сечі (згідно проведених досліджень, ахолічний кал правильно інтерпретували лише 63% медичних працівників [12]. Детальний аналіз анамнезу наведений в табл. 3.

Клінічний огляд дитини

Клінічний огляд дитини повинен враховувати стан всіх органів і систем (табл. 3). Особливої уваги потребує той факт, що не існує специфічних симптомів, анамнестичних чи клініч-

них, унікальних для пацієнтів з біліарною атрезією.

Згідно рекомендацій NASPGHN, ESPGHN [6]:

- Ретельний клінічний огляд має вирішальне значення для належної оцінки жовтяниці немовляти. Виявлення гепатомегалії, спленомегалії і «поганого вигляду» дитини вимагають особливої уваги (рівень доказовості 1A).
- Пряма візуалізація пігментації калу (використання карт – стандартів кольору калу) є ключовим аспектом повної оцінки жовтяниці (рівень доказовості 1A).

Табл. 4. Обстеження новонародженої дитини з ознаками холестазу

(за Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):154-168)

Початкові кроки – підозра на холестаз

- Мінімальна діагностична оцінка будь-якої з дитини з жовтяницею після 14 днів життя повинна включати сімейний анамнез, анамнез вагітності, клінічний огляд, перевірку кольору калу та визначення фракцій білірубіну.
- Підвищення сироваткового рівня кон'югованого (прямого) білірубіну (ПБ) є надійним лабораторним показником холестазу в цьому віці.

Рівень 1: Виявлення ознак холестазу – визначення подальшої тактики, ступеня тяжкості ушкодження печінки

- Повний аналіз крові, протромбіновий час (ПЧ) з міжнародним нормованим співвідношення (МНС), аланін-амінотрансфераза (АЛТ), аспартат амінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутаміл-транспептидаза (ГГТП), загальний білірубін (ЗБ), кон'югований (прямий) білірубін (ПБ), альбумін, глюкоза.
- Альфа-1-антитрипсин, тиреотропний гормон (ТТГ), Т4.
- Аналіз сечі, рівень редукуючих речовин сечі (виключення галактоземії).
- Бактеріальні культури крові, сечі та інших рідин (якщо це продиктовано клінічною оцінкою).
- Скринінг метаболічних порушень (галактоземія, гіпотиреоз, тирозинемія).
- Ультразвукове дослідження

Рівень 2. Цілеспрямована оцінка, визначення діагнозу (при залученні інших педіатричних спеціалістів – гастроентеролога/гематолога, хірурга)

- Рівні ТТГ і Т4, жовчних кислот у сироватці крові, кортизолу.
- Ошук конкретних етіологій
 - Метаболічні показники: аміак сироватки, рівень лактату, холестерин, галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза еритроцитів, сукцинілацетон і органічні кислоти сечі, жовчні пігменти сечі;
 - ПЦР діагностика інфекцій (цитомегаловірусної інфекції, вірусу простого герпесу, лістерії);
 - Генетичні дослідження.
- Обстеження на предмет муковісцидозу: хлориди поту, сироватковий рівень імунореактивного трипсинугену або мутації гена CFTR (cystic fibrosis trans-membrane receptor).
- Візуалізація
 - Рентгенографія легень і серця;
 - Діагностика хребцево-спинальних аномалій;
 - Ехокардіограма – оцінка вроджених вад серця при синдромі Алажиля;
 - Холангіограма.
- Біопсія печінки (терміни та підхід варіюють)
- Консультації (офтальмолог; генетик; кардіолог; дитячий хірург; дієтолог

Додаткова діагностика

Своєчасна додаткова діагностична оцінка (лабораторна, інструментальна, огляд суміжних спеціалістів) є вкрай важливою, адже користь від оперативного втручання при біліарній атрезії є набагато менш вірогідною, якщо вони виконуються після тримісячного віку (табл. 4).

Згідно рекомендацій NASPGHN, ESPGHN [6]:

- Ультразвукове дослідження черевної порожнини є корисним для виключення цисти холедоха або жовчнокам'яної хвороби, які викликають обструкцію позапечінкових жовчних протоків (**рівень доказовості 1A**). Ультразвукові ознаки (відсутність жовчного міхура, маленькі розміри жовчного міхура, ультразвукові симптоми «гіперехогенного тяжа» в проекції жовчного міхура, симптом «трикутного рубця» зони біфуркації воротної вени, відсутність скорочення жовчного міхура після перорального годування, відсутність візуалізації загально-

го жовчного протоку) в сукупності зі стійкою ахолією калу свідчать обструкцію жовчних протоків, але не є абсолютно специфічними для біліарної атрезії.

- Гепатобіліарна сцинтиграфія має обмежену специфічність для постановки остаточного діагнозу біліарної атрезії (**рівень доказовості 1B**), хоча демонстрація наявності відтоку жовчі може бути цінною для виключення біліарної атрезії (**рівень доказовості 1B**).
- Гістопатологічне виявлення проліферації жовчних протоків, жовчних пробок, портальний або перилібулярний фіброз при біопсії печінки є достовірним діагностичним тестом для дитини з тривалим періодом кон'югованої гіпербілірубінемії, як ознаки біліарної обструкції (**рівень доказовості 1B**). Хоча біопсія, яка виконується надто рано, може призвести до хибного негативного результату.
- Оцінка за допомогою інтраопераційної холангіографії та гістологіч-

ної оцінки залишкових протоків вважається золотим стандартом діагностики біліарної атрезії (**рівень доказовості 1A**).

Висновок

Холестатична жовтяниця у немовлят часто маскується проявами пролонгованої (затяжної) жовтяниці.

Високий індекс підозріння є ключем до ранньої діагностики, вважаючи на тяжкість наслідків несвоєчасного лікування біліарної атрезії.

Автори керівництва рекомендують, щоб будь-яка дитина, яка має жовтяницю після двотижневого віку, оцінювалася з точки холестазу з визначенням фракцій білірубіну у сироватці, а підвищений рівень білірубіну в сироватці (прямий білірубін >17 мкмоль/л) вимагав проведення подальшого обстеження.

Повний перелік літератури знаходиться у редакції.

